Aus der Hautklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. Dörffel

# Erfahrungen mit Palligen zu Provokationszwecken bei Syphilis

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Herbert Burggraf
approb. Arzt
aus Esperstedt (Mansf. Seekreis)

Halle (Saale) 1937

Otto Pfütze, Werkstätte für Buchdruck und Buchbinderei, Dresden A 24

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548112_0126

Aus der Hautklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. Dörffel

# Erfahrungen mit Palligen zu Provokationszwecken bei Syphilis

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Herbert Burggraf
approb. Arzt
aus Esperstedt (Mansf. Seekreis)

Halle (Saale) 1937

Otto Pfütze, Werkstätte für Buchdruck und Buchbinderei, Dresden A 24

1. Berichterstatter: Doz. Dr. Grüneberg,
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dörffel.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juni 1937.

Meinen lieben Eltern!

Bald nach der Einführung des Salvarsans in die Syphilistherapie machten einige Autoren auf eine eigenartige Schwankung der Wassermannschen Reaktion (WaR), die sie kurze Zeit nach der Injektion des neuen Präparates festgestellt hatten, aufmerksam. So berichteten Fraenkel und Grouven von zwei Fällen, bei denen die WaR. erst nach Salvarsaninjektion positiv wurde. Auch Iversen beobachtete eine Verstärkung des serologischen Ausschlages nach Salvarsangaben.

Ehrlich wies darauf hin, daß eine negative WaR. unter Einfluß von 606-Injektionen positiv werden könnte, und gab dafür folgende Erklärung: Wenn sich die Spirochaeten unter der Salvarsanwirkung mit einem Schlage auflösten und zur Resorption gelangten, so wäre der Ictus immunisatorius so groß, daß die vorher negative Reaktion in eine positive umschlage.

Gennerich und Milian haben als erste diese Erscheinung systematisch erforscht und praktisch ausgewertet.

In seiner Arbeit „Über Syphilisbehandlung mit Ehrlich-606" berichtete Gennerich, daß mehrere Fälle älterer Syphilis mit negativer Reaktion nach Ehrlich-Injektionen, wie das auch bei Quecksilberbehandlung nicht selten beobachtet werden könnte, eine kürzer oder länger dauernde positive Schwankung aufgewiesen hätten, und er stellte hier zum ersten Male den Begriff „provozierte Wassermannsche Reaktion" auf. Diese Erscheinung brachte er in Parallele zur Herxheimerschen Reaktion. Nach seiner Ansicht vermöge die vorhandene Spirochaetenmenge quantitativ nicht genügend Reagine zu erzeugen, und erst die unter der Behandlung frei werdenden Endotoxine übten den nötigen Reiz aus, der reichlichere Reaginbildung und darauf eine positive Wassermannsche Reaktion zur Folge hätte. Auf die Tatsache, daß unter intensiver Behandlung bei seronegativer Lues positive Schwankungen ausbleiben können, kommt er in der Arbeit „Über Applikationsart und Dosierung bei Ehrlich-Behandlung" zu sprechen. Dafür kommen seiner Meinung nach zwei Gründe in Frage. Entweder gehe die Reizung durch freiwerdende Endotoxine so schnell vorüber, daß sie sich dem Nachweis entzieht. Oder — und das scheint ihm am wahrscheinlichsten — die Schwankung bzw. Verstärkung der Serumreaktion käme durch Reizung der Spirochaeten selbst zustande, und sie müsse daher ausbleiben, wenn diese plötzlich vernichtet werden. In den Berichten „Die Ziele einer ausreichenden Syphilisbehandlung und die provokatorische Salvarsaninjektion bei zweifelhafter Syphilis" und „Der weitere Verlauf der Salvarsanbehandlung im Kaiserlichen Marinelazarett Kiel-Wyk" äußerte er die Ansicht, daß eine Verschleierung der Syphilis durch eine negative Sachs-Georgi-Reaktion kaum noch in Frage käme, weil durch eine provokatorische Salvarsaninjektion in fast allen Fällen eine pathognomonische positive Schwankung erzielt würde. Die Provokation wäre in fast allen Fällen von ungenügend behandelter Lues von Erfolg. Ferner verwies er auf Zusammenhänge zwischen der Dauer der positiven Schwankung einerseits und der Güte der früheren Kuren — je ausreichender die Kur, desto kürzer die Schwankung und umgekehrt —, bzw. der Ausdehnung des syphilitischen Prozesses andererseits.

Unabhängig von Gennerich, einige Monate nach dessen Veröffentlichungen, publizierte Milian in Frankreich die Ergebnisse seiner Forschungen über die Provokation der WaR. Es gäbe spezifische und unspezifische Mittel, die eine negative WaR. reaktivieren könnten. Das sicherste Mittel sei eine intravenöse Injektion von Ehrlich 606. Er führte diese Erscheinung auf die Bildung von Antikörpern zurück, deren Gegenwart die scheinbar ausgeheilte Syphilis wieder enthülle. Für eine sichere Heilung der Lues sprächen zwei erfolglose provokatorische Injektionen. Das

Phänomen der Reaktivierung erklärt er als ein Wiederauftreten der ungenügend behandelten Krankheit, das auf ganz verschiedene Weise, z. B. auch durch Infektionskrankheiten, bewirkt werden könnte.

Im Hinblick auf die große Bedeutung dieser für die Frage der Beurteilung der Syphilisheilung wichtigen Arbeiten befaßten sich naturgemäß viele Autoren mit der von Gennerich und Milian angegebenen Provokationsmethode. So wurde die provokatorische Salvarsaninjektion von Gurari und Pjatigorsk zur Diagnosestellung unklarer Erscheinungen an Haut und Schleimhaut und als Prüfstein für die Ausheilung der Syphilis angewandt. Eine erfolglose Salvarsanprovokation ein Jahr nach Abschluß der Behandlung spricht ihrer Ansicht nach für absolute Heilung. Denselben Standpunkt vertritt auch Kannegießer. Nach der Ansicht Kalls werden die Spirochaeten durch Salvarsan aktiviert, dabei kommt es zur Bildung genügender Mengen von Reaginen und dadurch zum positiven Ausschlag der WaR. Er hält die Provokationsmethode für unentbehrlich.

Silberstein, der sich eingehender mit der Salvarsanprovokation befaßt hat, hält diese für zuverlässig. Er führte folgende Theorie zur Erklärung des reaktiven Vorganges an: Wie alle Arsenpräparate, so führe auch das Salvarsan im Körper zur vermehrten Bildung von Antistoffen verschiedenster Art. Diese Vorgänge stellte er ebenso wie Guszmann in Parallele zur Weichardtschen Protoplasma-Aktivierung, d. h. einer gesteigerten Protoplasma-Funktion durch parenteral einverleibte Proteinkörper. Rebaudi und Sivori erklärten die provokatorische Salvarsanwirkung als ein zweiphasiges Geschehen. Durch Zersetzung der Treponema würden syphilitische Gifte frei und kämen in Umlauf (1. Phase). Durch die entfaltete spirochaetentötende Eigenschaft des Salvarsans trete eine Erleichterung des Infektionszustandes im quantitativen Sinne ein, und der Organismus befände sich unter der entgiftenden Wirkung in einem Zustande, der denselben zur Erzeugung reaktiver Elemente empfindlicher mache, was sich in einem positiven Umschlag der WaR. zeige (2. Phase). Aus den Versuchen Kaplans, der eine Salvarsanprovokation an 361 Syphilitikern durchführte, ging hervor, daß Luiker mit weniger Kuren im Verhältnis zu denen, die mehrere Kuren durchgemacht hatten, in einem weit größeren Prozentsatz mit Erfolg provoziert werden konnten. Martin kam zu ähnlichen Ergebnissen.

Während Gennerich zur Erfassung eines provokatorischen Effektes tägliche serologische Kontrolle im Verlauf von 14 Tagen für notwendig hielt, zeigten die Versuche von Martin, Kaplun und Silberstein, daß der erste, der zweite, der vierte, der achte, der zwölfte und der fünfzehnte Tag post injektionem als günstigste Zeitpunkte für eine Blutuntersuchung genügten.

Neben dieser spezifischen Provokation mit Salvarsan sind auch viele andere Mittel, die z. T. in der unspezifischen Reiztherapie Verwendung finden, zur Reaktivierung herangezogen worden. So versuchten Buschke und Harder eine Provokation mit Sublimatlösung, doch waren die Ergebnisse nicht eindeutig. Voisin führte eine erfolgreiche biologische Reaktivierung mit Hektin-Injektionen durch, während Conradi und Sklarek erfolgreich mit Typhusimpfstoff und Scherber mit Eiweiß provozierten. Radnai folgerte aus seinen Versuchen, daß die Salvarsanprovokation nicht genüge, um eine völlige Ausheilung einer Syphilis zu beweisen und schlug weitere Injektionen mit Aolan und Wismut vor. Spremolla, der die Provokationsmethode als wichtigstes diagnostisches Hilfsmittel bezeichnete, erzielte den Umschlag der WaR. — außer mit Salvarsan — noch mit Kalomel und Jodpräparaten. Erfolgreiche Provokationen mit Eigenblut führte Videla durch.

Als beweisend für eine noch bestehende Lues betrachteten Dufour, Henri, Widiez und Castéran das Positivwerden einer negativen WaR. nach Infektions- oder Allgemeinerkrankungen. Durch künstlich hervorgerufene örtliche Entzündungen gelang ihnen die Provokation nicht, dagegen wurde die WaR. nach Vaccination mit Typhusimpfstoff positiv.

Pinard, der das bestätigen konnte, glaubt auch an die Möglichkeit einer Provokation durch Trauma, Schwangerschaft und akute Infektionskrankheiten.

Mehrere Autoren befaßten sich mit der von Uddgren zuerst angegebenen Provokotion durch Milchinjektionen. Von Göhrmann und Rocca wurde sie bestätigt, während Bruck, Silberstein und Kirschenblatt nie nach Milchinjektionen eine Reaktivierung bemerkten. Milian glaubt, auch nach Röntgenbestrahlung eine Reaktivierung beobachtet zu haben, und Spiethoff konnte durch Behandlung mit ultravioletten Strahlen einen provokatorischen Effekt erzielen.

Poehlmann, der sich eingehender mit den verschiedenen Provokationsmethoden beschäftigte, glaubt jedoch nicht, daß ein unspezifisches Mittel eine Reaktivierung der WaR. bewirken könne. Nach seiner Ansicht handelt es sich bei der biologischen Reaktivierung um einen spezifischen Vorgang, der an die Abtötung der Spirochaeten durch ein spezifisch wirkendes Mittel gebunden ist.

Es fehlt andererseits auch nicht an Stimmen, welche die Möglichkeit einer Provokation überhaupt bezweifeln. So behauptet Krefting, trotz aufmerksamster Untersuchungen nie eine Reaktivierung beobachtet zu haben und hält die These von der Provokation für einen Irrtum. Ihm pflichten Hansen und Ehlers bei.

Auf Grund einer großen Versuchsreihe vertritt Mras in seiner Arbeit „Über den Wert von Provokationsverfahren bei latenter Syphilis" den Standpunkt, daß das Verfahren nicht geeignet sei, dem Arzt Anhaltspunkte für Prognose und Behandlung einer Syphilis zu geben. Trotz erfolgloser Provokation wären in einem hohen Prozentsatz der Fälle Recidive aufgetreten. Boas, Portmann und Jersild stellten an Hand zweier Parallelreihen behandelter Syphilitiker fest, daß bei Provozierten und Nichtprovozierten analoge serologische Schwankungen auftraten und kamen deshalb zu dem Ergebnis, daß kein Anhaltspunkt für die Annahme einer künstlichen Reaktivierung vorläge. Sie sind sich aber bewußt, daß der Ausfall ihrer Versuche keinen entscheidenden Beweis gegen die Möglichkeit einer Provokation darstellt.

Zu den Gegnern der Provokationsmethode zählen noch Bruusgard, Thomsen, Fischer, Steinert und Schindler. Letzterer vertritt die Meinung von Krefting, daß spontane Schwankungen in der Reaginmenge eine Reaktivierung vortäuschen könnten (zitiert nach Boas und Portmann).

Über eine paradoxe Reaktivierung berichteten Revaut, Strickler, Munson und Strauß, die nach Salvarsaninjektionen bei Nichtsyphilitikern ein Positivwerden der WaR. beobachteten (zitiert nach Boas und Portmann).

Müller und Stein beobachteten als erste das Positivwerden einer negativen WaR. nach intracutaner Verabreichung von Luetin bei latenten Tertiärsyphilitikern. Zur Erzielung dieser Reaktivierung war ein positiver Ausfall der Cutanreaktion erforderlich. Während diese Autoren annahmen, daß die Provokation nur bei latenter tertiärer Syphilis erfolge, gelang es Planner, mit Luetin erfolgreiche Provokationen auch bei Tertiärsyphilitikern mit manifesten Symptomen durchzuführen. Nach seiner Erfahrung ist dieses Phänomen nur auf das tertiäre Stadium der Lues beschränkt, da der Versuch, auch Sekundärluiker zu provozieren, stets ein negatives Ergebnis hatte.

Neuerdings ist von Rajka über ein Provokationsverfahren mit vasoaktiven Substanzen (Provokatin) berichtet worden, das erst noch auf breiterer Basis erprobt werden muß, ehe ein abschließendes Urteil über seine Leistungsfähigkeit möglich ist.

Aus dieser zusammenfassenden Übersicht geht klar hervor, daß es an einem allgemein anerkannten, zuverlässigen Provokationsmittel für seronegative Lues z. Zt. noch fehlt.

Die von Grüneberg in den letzten Jahren an der Universitäts-Hautklinik in Halle durchgeführten klinisch-experimentellen Untersuchungen über das Wesen der WaR. scheinen jedoch in dieser Hinsicht einen Fortschritt gebracht zu haben. Es stellte sich nämlich dabei heraus, daß sich mit Palligen, einer vom Sächsischen Serumwerk in Dresden hergestellten Aufschwemmung abgetöteter Pallidaspirochaeten, bei einer Anzahl von Syphilitikern ein starker provokatorischer Effekt erzielen ließ. Während nach dieser Pallida-Vaccinezufuhr beim Syphilitiker und Nichtsyphilitiker die Pallidareaktion (P.R.) stets im positiven Sinne ansprach, kam es im allgemeinen nur bei ersteren oft auch zu einem stark positiven Ausfall der WaR. und der Flockungsreaktionen. Diese Beobachtung ließ Grüneberg an die Möglichkeit der Ausarbeitung eines neuen, brauchbaren Provokationsverfahrens denken. Voraussetzung für das Auftreten einer WaR. ist nach Grüneberg eine gewisse Aktivität des syphilitischen Prozesses und vor allem die Anwesenheit genügender Spirochaetenmengen im Organismus. Der serologische Effekt der Vaccineprovokation kommt seiner Ansicht nach in erster Linie durch die Mobilisierung latenter Infektionsherde zustande, aber auch dadurch, daß das, im latent syphilitischen Organismus vorhandene, jedoch zur Ergänzung des bereits vor der Aktivierung verfügbaren Organlipoids zum Vollantigen mengenmäßig nicht ausreichende Spirochaeteneiweiß durch die Vaccinezufuhr sofort beträchtlich vermehrt wird, und die Wassermann-Antikörperbildung dadurch einen besonders starken Impuls erhält.

Nachdem die ausgezeichnete provokatorische Wirksamkeit des Palligens festgestellt worden war, ergab sich die Aufgabe, eine für die Praxis geeignete Methodik auszuarbeiten. Zu diesen Untersuchungen bin ich von Herrn Dozent Dr. Grüneberg freundlicherweise herangezogen worden.

Von Wichtigkeit waren folgende Gesichtspunkte: Die Provokationsdosis mußte im Interesse der Vermeidung unspezifischer Ausschläge möglichst niedrig gehalten werden, andererseits aber hoch genug sein, um beim Syphilitiker mit genügender Sicherheit einen Provokatonseffekt zu gewährleisten.

Meine Untersuchungen sind insgesamt an 115 Patienten durchgeführt worden, wobei ich mich bei der Unterscheidung von Syphilitikern und Nichtsyphilitikern auf Anamnese, klinischen Befund und Ausfall der serologischen Reaktionen verließ. Von den 87 Nichtsyphilitikern litten 48 an Gonorrhoe, 13 an Ekzem, 13 an Psoriasis, 2 an Akne vulgaris, 2 an Ulcus cruris, 1 an Herpes genitalis, 6 an Tuberkulosis cutis luposa, 1 an Condylomata accuminata und 1 an Lupuscarcinom. Die übrigen 28 Patienten waren Syphilitiker, deren Erkrankung in den meisten Fällen früher in unserer Klinik festgestellt, aber zum größten Teil nicht oder nur vorübergehend von uns behandelt worden war. Leider gelang es uns nicht immer, das verabfolgte Kurmaß durch Nachfrage bei den behandelnden Ärzten genau festzustellen.

Es zeigte sich, daß der Provokationserfolg von der Güte der Vorbehandlung abhängig war. So reagierten die schlecht bzw. nicht ausreichend behandelten Luiker am häufigsten und stärksten, während die intensiver behandelten Patienten kaum auf die Provokation ansprachen. Bei der Beurteilung der Vorbehandlung wurden folgende Gesichtspunkte beachtet:

1. Stadium der Lues, in dem die Behandlung begann.
2. Menge des injizierten antisyphilitischen Mittels.
3. Anzahl der Kuren.
4. Zahl der Kuren nach dem ersten Negativwerden der WaR.
5. Regelmäßigkeit der Behandlung.
6. Zeitspanne zwischen den einzelnen Kuren.
7. Menge des Salvarsans pro die.

Nach diesen Gesichtspunkten erfolgte die Einteilung der provozierten Luesfälle in

1. schlecht behandelte Luiker,
   a) reaktivierte,
   b) erfolglos provozierte,

2. intensiver behandelte Luiker*),
   a) reaktivierte,
   b) erfolglos provozierte,

und 3. Patienten, bei denen in bezug auf Vorbehandlung der Lues nichts zu eruieren war.

Als erfolgreich wurde eine Provokation im allgemeinen nur dann aufgefaßt, wenn die WaR. mindestens +++ positiv ausfiel, bei entsprechend starkem und einheitlichem Ausfall der Flockungsreaktionen.

Die Kontrollfälle (87 mit Palligen behandelte Nichtsyphilitiker) teilen sich nach dem serologischen Effekt in Patienten, die

1. trotz Palligengaben negativ blieben bzw. nur ganz unbedeutende Schwankungen nach dem Positiven zeigten,
2. zweifelhafte serologische Ergebnisse aufwiesen und
3. deutlich positiv reagierten.

An seronegativen Luikern standen mir die nachstehenden 28 Fälle zur Verfügung:

**Fall 1.** 36jährige Frau. 1932 Lues. Damaliger Befund: Roseola, indolente Leistendrüsenschwellungen beiderseits. WaR. ++++. Therapie: Zunächst 1 Goldkur, danach 5 kombinierte Neo S.-Casbiskuren (pro Kur etwa 4,5 g Neo S.), außerdem 2 Jodipinkuren. Zwischen den einzelnen Kuren größere Pausen von ¼ bis ½ Jahr. WaR. war nach der 1.—4. Kur meistens ±, und die Hilfsreaktionen zeigten einen ähnlichen Ausfall. Nach der 5. Kur war die WaR. zweimal negativ.
Letzte serologische Reaktion vor der Provokation:
WaR. —, M.K.R. +, K.R. —, M.B.R. +, P.R. ++.
7 Tage nach der Provokation mit Palligen 0,3 ccm i. v. (nach der Injektion leichter Schüttelfrost):
WaR. ++++, M.K.R. +++, K.R. +++, M.B.R. ++, P.R. ++++.

**Fall 2.** 26jährige Frau. 1932 Lues II. Damaliger Befund: Überhäutete Papeln an den kleinen Labien und in der Umgebung des Anus. Allgemeine indolente Drüsenschwellung.
WaR. ++++, MTR. +++, M.B.R. ++++, M.K.R. +++.
Therapie: 3 kombinierte Neo S.-Casbiskuren (pro Kur etwa 4,5 g Neo S.). Zwischen den einzelnen Kuren große Pausen von 1 Jahr bzw. 4 Monaten. Nach der 1. Kur war WaR. noch ++++ positiv. Nach den beiden anderen Kuren zweimal schwach positiver und mehrmals negativer Ausfall. Bei der letzten serologischen Untersuchung vor der Provokation waren sämtliche Reaktionen negativ. 5 Tage danach (Palligen 0,25, 0,25, 0,5, 1,0 ccm):
WaR. ++++, M.K.R. +++, K.R. ++++, M.B.R. ++, P.R. ++++.
Eine Woche danach dasselbe Resultat. Nach einer anschließend von uns durchgeführten Kur (Neo S. 7,2 g und Casbis 13,0 ccm) waren sämtliche Reaktionen negativ.

**Fall 3.** 24jähriger Mann. Mitte 1932 syphilitische Infektion. Ulceröser Primäraffekt an der Eichel, indolente Leistendrüsenschwellung, Papeln am Scrotum und Penis, Roseola, Alopecia spezifica.
WaR. ++++, M.B.R. ++, M.T.R. ++++, S.G.R. ++.
Therapie: 2 Neosalvarsankuren und 1 Myosalvarsankur, davon 2 mit Casbis kombiniert. Die 2. Kur mußte etwa nach 5 Salvarsaninjektionen abgebrochen werden. Die anderen Kuren wurden mit etwa 4,0 bzw. 3,0 g Neo-S. und 6,0 g Myosalvarsan durchgeführt. Zwischen den einzelnen Kuren große Pausen von teils 3

*) Wir haben die Bezeichnung „wirklich ausreichend behandelt“ vermieden, da uns die zur Verfügung stehenden Unterlagen doch nicht vollständig genug waren. Im übrigen dürften die Ansichten, was unter „guter Behandlung“ zu verstehen ist, nicht ganz einheitlich sein.

und teils 10 Monaten. Nach der 1. Kur war der Ausfall der WaR. während der ganzen Zeit negativ bzw. zweifelhaft. Die Hilfsreaktionen waren bis auf die P.R., die meist stark positiv ausfiel, schwach positiv.
Letzte serologische Untersuchung vor der Provokation:
WaR. —, K.R. —, M.K.R. +, M.B.R. +, P.R. ++++.
Einen Tag nach der Provokation mit Palligen (0,2, 0,4, 0,6, 0,8 ccm):
WaR. —, K.R. +, M.K.R. ±, M.B.R. +, P.R. +++,
Nach 8 Tagen:
WaR. ++++, K.R. ++++, M.K.R. +++, M.B.R. ++,
P.R. +++.
Nach 19 Tagen:
WaR. ±, K.R. ++, M.K.R. ++, M.B.R. —, P.R. ++++.
Nach 5 Monaten: Sämtliche Reaktionen negativ bis auf M.K.R. ±.

**Fall 4.** Infektion 1922. Bis 1931 mehrere Kuren. Genaueres nicht zu eruieren. 1931 WaR. +.
Von da ab noch 4 kombinierte Neo-S.-Casbiskuren (pro Kur etwa 4,5—7,0 g Neo-S.). Zwischen den einzelnen Kuren große Pausen (2 Jahre, 7 Monate, 4 Monate).
Nach der 3. Kur WaR. ± und Hilfsreaktionen schwach positiv.
Letzte serologische Untersuchung vor der Provokation:
WaR. ±, K.R. ++, M.K.R. ++, M.B.R. +, P.R. ++.
6 Tage nach Provokation mit Palligen (0,25 ccm):
WaR. +++, K.R. +++, M.K.R. +++, M.B.R. ++,
P.R. ++++.
Nach weiteren 8 Tagen dasselbe serologische Resultat.

**Fall 5.** 42jähriger Mann. 1921 Gonorrhoe. Damals wurde auch WaR. angestellt, die negativ ausgefallen sein soll. 1925 wieder WaR. Ergebnis unbekannt. Patient erhielt darauf 12 Spritzen in den Arm und 1 ins Gesäß. Nichts Näheres zu eruieren. Serologische Reaktionen am 24. 11. 1935:
WaR. —, K.R. ±, M.K.R. ±, M.B.R. +, P.R. ++.
Am 10. 12. 1935. Provokation mit Neo-S. 0,6 g. Danach WaR. negativ und ähnlicher Ausfall der Hilfsreaktionen wie vorher. Am 1. Tag nach Provokation mit Palligen (0,3, 0,5, 0,8, 1,0 ccm), die 4 Wochen nach der Salvarsanprovokation durchgeführt wurde, folgendes serologisches Resultat:
WaR. ±, K.R. +, M.K.R. —, M.B.R. ++, P.R. ++++.
Nach 8 Tagen:
WaR. +++, K.R. ++, M.K.R. +++, M.B.R. ++,
P.R. ++++.
Weitere Kontrolle war nicht mehr möglich.

**Fall 6.** 28jährige Frau. Patientin ist gravid. Normaler Partus. Bei dem Kind wird eine Lues festgestellt. Serologische Reaktionen am 3. 2. 1934:
WaR. ++++, M.K.R. +++, S.G.R. +++, M.B.R. ++.
Darauf 2 kombinierte Neo-S.-Casbiskuren (1. Kur, die 2 Monate unterbrochen wurde, 4,8, 2. Kur 6,8 g Neo-S.). Eine 3. Kur wurde nach 1,35 g Neo-S. von der Patientin abgebrochen. Serologische Reaktionen vor der Provokation:
WaR. —, M.K.R. ±, K.R. —, M.B.R. ++, P.R. ++ ++.
Einen Tag nach Provokation mit Palligen (0,25, 0,25, 0,5, 1,0 ccm):
WaR. ++, M.K.R. +++, K.R. ++, M.B.R. ++, P.R. ++++.
Nach weiteren 6 Tagen:
WaR. ++++, M.K.R. +++, K.R. ++++, M.B.R. ++,
P.R. ++++.

**Fall 7.** 41jährige Frau. 1928 syphilitische „Halsentzündung". Bis dahin angeblich 6 Kuren und eine Schmierkur. Nähere Daten nicht zu eruieren. 1932 eine Kur mit Myosalvarsan (etwa 4,0 g). Serologische Reaktionen während dieser Zeit wechselnd (WaR. + bis —, Hilfs-

reaktionen schwach positiv). Letzte serologische Untersuchung vor der Provokation:
WaR. —, M.K.R. ++, K.R. ±, M.B.R. +, P.R. +++.
2 Tage nach Provokation mit Palligen (0,25, 0,25, 0,5, 1,0 ccm):
WaR. ++++, M.K.R +++, K.R. ++++, M.B.R. ++,
P.R. ++++.
Nach weiteren 9 Tagen dasselbe serologische Ergebnis.

**Fall 8.** 35jähriger Mann. Syphilitische Infektion 1919. Darauf eine Salvarsankur. Vor 2 Jahren erfolgte eine Anzeige wegen angeblicher Infektion zweier Mädchen. Äußerlich keine auf Lues verdächtigen Erscheinungen zu dieser Zeit. Serologische Untersuchung:
WaR. ++++ und Hilfsreaktionen stark positiv. Danach 3 kombinierte Neo-S.-Casbiskuren (1. Kur 5,1, 2. Kur 6,5 und 3. Kur 6,15 g Neo-S.). Zwischen den einzelnen Kuren je 2 Monate Pause. Nach der 2. Kur WaR. wechselnd + und ±. Hilfsreaktionen zeigten geringe Ausschläge bis auf P.R. ++++ und M.B.R. ++. Letzte serologische Untersuchung vor der Provokation:
WaR. ±, K.R. —, M.K.R. —, M.B.R. ++, P.R. ++++.
5 Tage nach Provokation mit Palligen (0,2, 0,4, 0,6, 0,8 ccm):
WaR. ++, K.R. +++, M.K.R. +, M.B.R. ++, P.R. ++++.
Nach weiteren 3 Wochen:
WaR. +++, K.R. ++, M.K.R. +++, M.B.R. ++,
P.R. ++++.
Auf eine daraufhin eingeleitete Kur (Neo-S. 7,65 g, Casbis 24,0) ergab die serologische Untersuchung:
WaR. ±, K.R. ±, M.K.R. +++, M.B.R. ++, P.R. +++.

**Fall 9.** 23jähriger Mann. Syphilitische Infektion 1934. 4 Wochen nach dem Verkehr Erosionen an der Eichel und Drüsenschwellungen. WaR. ++++. Nach der 1. Kur (Neo-S. 6,15 g, Casbis 17,0) ergab die Blutuntersuchung:
WaR. —, Hilfsreaktionen schwach positiv. Nach weiteren 10 Monaten: WaR ±, Flockungsreaktionen schwach positiv, P.R. ++++.
Einen Tag nach Provokation mit Palligen (0,1, 0,2, 0,2 ccm):
WaR. ±, K.R. ++, M.K.R. +, M.B.R. ++, P.R. ++++.
Nach weiteren 6 Tagen:
WaR. ±, KR. +++, M.K.R. ++++, M.B.R. ++, P.R. ++++.
Nach weiteren Gaben von Palligen (0,3, 0,3 ccm):
WaR. +++, K.R. ++++, M.K.R. +++, M.B.R. ++,
P.R. ++++.

**Fall 10.** 34jähriger Mann. 1928 syphilitische Infektion. Kam erst mit Sekundärerscheinungen in ärztliche Behandlung. Es bestanden entzündliche Phimose, Condylomata lata, Roseola, Angina specifica und universelle Drüsenschwellung. Serologische Reaktionen:
WaR. ++++, M.T.R. ++++.
1. Kur mit etwa 5,0 g Neo-S. Danach WaR. ++++.
1930: WaR. ++++, M.T.R. ++++, S.G.R. ++.
2. Kur mit etwa 3,0 g Neo-S. Danach WaR. —.
Letzte serologische Untersuchung vor der Provokation:
WaR. —, K.R. —, M.K.R. +, M.B.R. ±, P.R. +++.
3 Tage nach Provokation mit Palligen (0,25, 0,25, 0,5, 1,0 ccm):
WaR. ++++, K.R. ++++, M.K.R. +++, M.B.R. +,
P.R. ++++.

**Fall 11.** 33jähriger Mann. 1926 syphilitische Infektion. Im gleichen Jahr 2 Kuren. Menge des verabreichten Salvarsans unbekannt. Nach der 2. Kur zweimalige serologische Untersuchung. WaR. beide Male angeblich negativ. 1936 drei Blutuntersuchungen. Dreimal war die WaR. ±, einmal die M.K.R. ± und zweimal die M.B.R. ±, während die P.R. immer +++ ausfiel.
3 Tage nach Provokation mit Palligen (0,2, 0,3, 0,5, 1,0 ccm):
WaR. ±, Hilfsreaktionen schwach positiv.

Nach weiteren 4 Tagen:
WaR. ++, M.K.R. +++, K.R. +, M.B.R. +, P.R. ++++.
Nach 6 Tagen:
WaR. ++++, M.K.R. +++, K.R. +, M.B.R. ++, P.R. ++++.
Nach 12 Tagen:
WaR. ++++, M.K.R. +++, K.R. ++, M.B.R. +, P.R. ++++.

**Fall 12.** 49jährige Frau. Patientin wurde wegen ihres nichteinwandfreien Lebenswandels vom Gesundheitsamt zur Untersuchung bestellt. Sie negierte jegliche venerische Infektion. Kein luetischer Befund. Serologische Untersuchung:
WaR. —, K.R. —, M.K.R. +, M.B.R. ±, P.R. ++.
Darauf eine Kur von etwa 4,5 g Neo-S. kombiniert mit Casbis. Die anschließend angestellte Blutuntersuchung ergab WaR. —, Hilfsreaktionen schwach positiv. Letzte serologische Untersuchung vor der Provokation mit Palligen (0,25, 0,25, 0,5, 1,0 ccm):
WaR. ±, K.R. —, M.K.R. +, M.B.R. ±, P.R. ++.
Am Tage nach Beendigung der Provokation:
WaR. ++++, K.R. ++++, M.K.R. ++, M.B.R. ++,
P.R. ++++.

**Fall 13.** 48jähriger Mann. Ende 1934 Primäraffekt. Serologische Untersuchung: WaR. +, schwach positiver Ausschlag der Hilfsreaktionen. Darauf 2 Kuren (1. Kur Neo-S. 7,8, 2. Kur Neo-S. 7,05). Zwischen beiden Kuren zwei Monate Pause. Die 1. Kur wurde in Kombination mit Casbis durchgeführt. Nach der 2. Kur WaR. zweimal negativ bei geringen Ausschlägen der Hilfsreaktionen.
2 Tage nach Provokation mit Palligen (0,25, 0,5):
WaR. —, M.K.R. +, K.R. —, M.B.R. +, P.R. —,
Nach 7, 14 und 22 Tagen folgender Ausfall:
WaR. ++, M.K.R. +++, K.R. +++, M.B.R. ++, P.R. ++++.
Nach 28 Tagen:
WaR. ±, bei Gleichbleiben der Hilfsreaktionen.
Nach einem Monat:
WaR. —, keine Änderung der Hilfsreaktionen.
Nach 2 Monaten:
WaR. ++, mit stark positivem Ausfall der Hilfsreaktionen.

**Fall 14.** 38jährige Frau. Durch Zufall wurde bei dreimaliger serologischer Untersuchung zweifelhafte WaR. und deutlich positiver Ausfall der Hilfsreaktionen festgestellt. Ein elfjähriges Kind war gesund.
Letzte serologische Untersuchung vor der Provokation:
WaR. ±, K.R. ++, M.K.R. ++, M.B.R. ++, P.R. ++++.
Einen Tag nach Provokation mit Palligen (0,25, 0,25, 0,5, 1,0):
WaR. ++, K.R. +, M.K.R. ++, M.B.R. +, P.R. ++++.
Nach weiteren 6 Tagen:
WaR. ++++, K.R. +++, M.K.R. ++, M.B.R. ++,
P.R. ++++.
Nach einer daraufhin eingeleiteten Kur war die WaR. + bei stark positivem Ausfall der Hilfsreaktionen.

**Fall 15.** 46jähriger Mann. 1914 syphilitische Infektion. Bis 1935 zwei Salvarsankuren und eine Schmierkur. Nichts Näheres zu eruieren. 5 serologische Untersuchungen fielen 1935 in allen Reaktionen negativ aus. Nach einer Provokation mit Neo-S. 0,45 g waren am 1., 7. und 14. Tage darauf sämtliche Reaktionen negativ.
Einen Tag nach Provokation mit Palligen (0,3, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 ccm):
WaR. ±, M.K.R. —, K.R. —, M.B.R. —, P.R. ++.
Nach 6 Tagen:
WaR. ++++, M.K.R. +++, K.R. ++++, M.B.R. ++,
P.R. ++++.
Nach 22 Tagen dasselbe serologische Ergebnis. Nach weiteren 8 Monaten schwach positive Ergebnisse (WaR. ++).

**Fall 16.** 29jährige Frau. Infektionstermin 1927. Bis 1930 zwei Kuren. Menge des verabreichten Neo-S. nicht zu ermitteln. Therapie ab 1931: 3 kombinierte Neo-S.-Casbiskuren (pro Kur etwa 4,5 g Neo-S.). Zwischen den einzelnen Kuren 2 bzw. 4 Monate Pause. Serologische Reaktionen während dieser Zeit: WaR. wechselnd — bis +. Hilfsreaktionen schwach positiv. Vor der Provokation:
WaR. ±, M.K.R. ++, K.R. +, M.B.R. ±, P.R. +.
Nach der Provokation mit Palligen (0,3, 0,5, 0,5, 0,7 ccm) waren am 2. Tag:
WaR. ++++, M.K.R. +++, K.R. ++++, M.B.R. ++, P.R. ++++.
Am 4. Tag dasselbe Resultat. Nach 7 Wochen:
WaR. ++, M.K.R. +++, K.R. ++++, M.B.R. +, P.R. ++++.
Nach einer anschließend durchgeführten Kur (Neo-S. 7,6 g und Casbis 15,0 ccm):
WaR. —, M.K.R. +++, K.R. ++, M.B.R. ±, P.R. —.

**Fall 17.** 43jährige Frau. Auf Anzeige eines Mannes wurde die Patientin zur Untersuchung auf Geschlechtskrankheiten aufgefordert. Infektionsdaten nicht zu eruieren. 1912 ein Kind von 8 Wochen an Lues gestorben. Damals eine Quecksilberkur, 1928 eine Malaria- und eine Salvarsankur. Zweimalige serologische Untersuchung ergab: WaR. —, schwach positiver Ausfall der Hilfsreaktionen. Letzte Untersuchung vor der Provokation:
WaR. —, M.K.R. —, K.R. ±, M.B.R. +, P.R. +.
4 Tage nach Provokation mit Palligen (0,25, 0,5 ccm):
WaR. ±, M.K.R. +, K.R. ±, M.B.R. +, P.R. ++++.
Leider konnte der provokatorische Effekt nicht weiter verfolgt werden, da die Patientin trotz mehrmaliger Aufforderung nicht mehr erschien.

**Fall 18.** 22jähriger Mann. 1935 Initialsclerose am Penis. WaR. damals positiv. Darauf 9 Salvarsan- und 20 Casbisinjektionen. Sonst nichts Näheres zu eruieren. Im März 1936 waren WaR. und sämtliche Hilfsreaktionen negativ.
Am 2., 8. und 13. Tage nach der Provokation mit Palligen (0,25, 0,25 ccm) hatten die WaR. und sämtliche Hilfsreaktionen — bis auf die M.B.R., die einmal schwach positiv und einmal zweifelhaft reagierte und die P.R., die zweimal ++++ positiv ausfiel — negative Ergebnisse.

**Fall 19.** 21jähriger Mann. 1934 folgender Befund: Ulcus durum, Phimosis inflammatoria (Spirochaetae pallidae +). Darauf eine Kur mit 7,95 g Neo-S. und 25,0 Casbis. Eine zweite Kur wurde nach 0,75 g Neo-S. unterbrochen. WaR. und sämtliche Hilfsreaktionen waren nach der 1. Kur fünfmal negativ (bis auf einmal M.B.R. +). Die serologischen Untersuchungen, die am 1., 8., 12. und 16. Tage nach der Provokation mit Palligen (0,25, 0,25, 0,5, 1,0 ccm) angestellt wurden, ergaben: Dreimal WaR. ±, einmal WaR. —, Hilfsreaktionen (bis auf M.K.R. einmal ±. K.R. zweimal ++ und P.R. zweimal ++++) negativ.

**Fall 20.** 24jährige Frau. Anamnestisch nichts zu eruieren. 1933 folgender Befund: Im Gesicht zahlreiche syphilitische Papeln. Serologische Untersuchung:
WaR. ++, M.T.R. +++, S.G.R. ++, M.B.R. +++.
Danach wurden 3 Kuren durchgeführt (pro Kur etwa 5—6 g Neo-S.). Zwischen den einzelnen Kuren 4 bzw. 8 Monate Pause. Nach Abschluß der Kuren fielen die WaR. und alle Hilfsreaktionen stets negativ aus. 7 Tage nach Provokation mit Palligen (0,25, 0,5 ccm):
WaR. ±, M.K.R. ++, K.R. +, M.B.R. ±, P.R. ++++.

**Fall 21.** 46jährige Frau. 1934 Oedema indurativum der großen Labien. WaR. ++++, stark positiver Ausfall der Hilfsreaktionen. Darauf eine Kur mit Neo-S. 7,2 g und Casbis 22,0. Am Ende der Kur und 1 Jahr später WaR. und Hilfsreaktionen (außer zweimal P.R. ++ und einmal P.R. +) negativ. Einen Tag nach Provokation mit Palligen (0,25, 0,25, 0,5, 1.0):
WaR. —, K.R. —, M.K.R. +, M.B.R. ±, P.R. ±.
Nach 7 Tagen:
WaR. +, K.R. ++, M.B.R. ++, P.R. ++++.

**Fall 22.** 57jähriger Mann. 1914 syphilitische Infektion. Bis 1932 2 Kuren. In diesem Jahr Auftreten von geschwürigen Prozessen am rechten Unterschenkel. Darauf noch 2 Kuren. Nähere Daten nicht zu eruieren. Zweimal angestellte Untersuchungen ergaben 1933 und 1936: WaR. und sämtliche Hilfsreaktionen negativ bis auf einmal P.R. +. Die Blutuntersuchungen am 2., 5., 9. und 13. Tag nach der Provokation mit Palligen (0,25, 0,5 ccm) ergaben:
WaR. und sämtliche Hilfsreaktionen negativ, außer zweimal M.B.R. + und einmal ±, sowie P.R. ++ und einmal +++.

**Fall 23.** 43jährige Frau. 1932 syphilitisches Sekundärexanthem. Serologische Untersuchung:
WaR. ++++, M.T.R. ++, S.G.R. +, M.B.R. ++.
Darauf 3 Kuren (pro Kur etwa 4,0 bis 5,0 g Neosalvarsan). Zwischen den einzelnen Kuren 9 bzw. 5 Monate Pause.
WaR. und sämtliche Hilfsreaktionen waren schon nach der 1. Kur dauernd negativ. Letzte serologische Untersuchung vor der Provokation mit Palligen 0,25 ccm (nach dieser Injektion geringer Schüttelfrost):
WaR. —, M.K.R. ++, K.R. +, M.B.R. ++, P.R. ++++.
Nach weiteren 5 Tagen:
WaR. —, M.K.R. +, K.R. —, M.B.R. +, P.R, ++++,

**Fall 24.** 22jährige Frau mit Lues congenita. Sie machte 7 Kuren durch, die letzte mit 20 Jahren. WaR. nach der Behandlung angeblich negativ. Näheres nicht zu eruieren. Serologische Untersuchung 1936 ergab:
WaR. —, K.R. —, M.K.R. ++, M.B.R. ±, P.R. —.
Am 3. Tage nach der Provokation mit Palligen (0,25, 0,5 ccm):
WaR. —, K.R. —, M.K.R. ±, M.B.R. ±, P.R. ±,
Nach weiteren 7 Tagen:
WaR. —, K.R. ++, M.K.R. ++, M.B.R. +, P.R. ++++.
Nach weiteren 4 Tagen:
WaR. —, K.R. ++, M.K.R. +++, M.B.R. ±, P.R. ++++.

**Fall 25.** 38jährige Frau. 1934 ausgedehntes papulöses Exanthem. Serologische Untersuchung:
WaR. ++++, M.T.R. +++, S.G.R. +++, M.B.R. ++, P.R. +.
Darauf 3 kombinierte Neo-S.-Casbiskuren (1. Kur 4,65, 2. Kur 6,15 und 3. Kur 1,5 g Neo-S. und 25,0 ccm Casbis). Zwischen der 1. und 2. Kur 2 Monate, zwischen der 2. und 3. Kur 5 Monate Zeitraum. Nach der 1. Kur: WaR. und Hilfsreaktionen negativ bis auf einige geringfügige Ausschläge der Hilfsreaktionen. Nach der 2. Kur: WaR. zweifelhaft bzw. negativ, Hilfsreaktionen ähnlich wie vorher. Nach der 3. Kur war WaR. einmal zweifelhaft und zweimal negativ und die Hilfsreaktionen sämtlich negativ.
Letzte serologische Untersuchung vor der Provokation ergab: Sämtliche Reaktionen negativ.
Am 4., 7. und 11. Tage nach der Provokation mit Palligen (0,25, 0,5 ccm) sämtliche Reaktionen negativ bis auf P.R., die nach einem Monat ebenfalls wieder negativ wurde.

**Fall 26.** 58jähriger Mann. Ehefrau steht wegen Lues in Behandlung. Auch bei ihm wird 1934 eine Lues latens festgestellt (WaR. ++++). Darauf 2 kombinierte Neo-S.-Casbiskuren (1. Kur 7,0, 2. Kur 6,15 g Neo-S.). Zwischen der 1. und 2. Kur 7 Monate Zeitraum.

Nach der 1. Kur WaR. +++ und Hilfsreaktionen schwach positiv. Nach der 2. Kur WaR. ±, Hilfsreaktionen sämtlich negativ. Am 3., 7. und 21. Tage nach der Provokation mit Palligen (0,2, 0,4, 0,6, 0,8 ccm): WaR. dreimal negativ. Zweimal K.R. ++ und einmal ±, M.K.R. zweimal + und einmal —, M.B.R. zweimal — und einmal +.

**Fall 27.** 32jährige Frau. 1930 Gonorrhoe mit Bartholinitis und Erosionen an der Portio. Es wurde eine Syphilis festgestellt. Daraufhin 2 Kuren. 1931 Geburt eines toten, asphyktischen Kindes, das aber frei von jeglichen syphilitischen Erscheinungen war. Serologische Ergebnisse nach Beendigung der Kur: Einmal WaR. + und einmal S.G.R. +. Fünfmal WaR. und sämtliche Hilfsreaktionen negativ. Am 1., 7. und 15. Tage nach der Provokation mit Palligen (0,25, 0,25, 0,25, 0,5 ccm) fielen die WaR. und die Flockungsreaktionen negativ aus (P.R. einmal +++ und einmal ++). 1933 Geburt eines gesunden Kindes, das frei von syphilitischen Erscheinungen war.

**Fall 28.** 43jähriger Mann. 1919 Primäraffekt. Antisyphilitische Kuren von 1919 bis 1922. Näheres nicht zu eruieren.
1934 WaR. ++++. Nach einer Jodipinkur: WaR. ++++, Hilfsreaktionen mittelstark positiv. Anschließend eine kombinierte Neo-S.-Casbiskur (etwa 4,0 g Neo-S.). Dreimal in Abständen von 3 und 4 Monaten angestellte serologische Untersuchungen ergaben: WaR. und Hilfsreaktionen negativ (abgesehen von einmal einem +++ positiven Ausfall der P.R. und vereinzelten geringfügigen Ausschlägen der Flockungsreaktionen). 8 Tage nach Provokation mit Palligen (0,25, 0,25 ccm) folgendes serologisches Resultat:
WaR. ±, M.B.R. ++, K.R. ++, M.K.R. +++, P.R. ++++.
Es wurden weitere Palligendosen gegeben (0,5 und 1,0 ccm). Einen Tag nach der letzten Injektion:
WaR. —, M.B.R. ++, K.R. ++, M.K.R. +++, P.R. ++++.
Patient kam dann trotz mehrmaliger Aufforderung erst nach 3 Monaten wieder zur Untersuchung:
WaR. ±, M.B.R. +, M.K.R. ++, K.R. ±, P.R. +++,

**Besprechung der Fälle.**

Fall 1 bis 18 sind Beispiele mehr oder weniger verzettelt bzw. unzureichend behandelter Syphilis. Bei 16 von ihnen (Fall 1—16) wurde ein starker provokatorischer Effekt erzielt, bei 1 Fall (Fall 17) war das Ergebnis zweifelhaft und bei 1 Fall (Fall 18) eindeutig negativ.

Zu der zweiten Gruppe (Patienten mit energischer bzw. intensiverer Vorbehandlung) zählen 9 Fälle (Fall 19—27), von denen 3 (Fall 19—21) auf die Provokation in zweifelhaftem Sinne ansprachen, während die anderen 6 Fälle (Fall 22—27) praktisch negativ blieben.

Die dritte Gruppe (Patienten, bei denen in bezug auf Vorbehandlung nichts zu eruieren war) besteht nur aus 1 Fall (28). Bei ihm hatte die serologische Untersuchung nach der Palligen-Provokation ein zweifelhaftes Ergebnis.

Allerdings sind die Fälle 17, 20, 23 und 28 (Gruppe 2 und 3) nur mit Vorbehalt zu verwerten, da sie zu kurze Zeit nachbeobachtet bzw. zu niedrig provoziert worden sind.

Besonders hinweisen möchte ich noch auf Fall 27. Hier wurde die Richtigkeit der erfolglosen Provokation durch die Geburt eines nichtsyphilitischen Kindes bis zu einem gewisssen Grade bestätigt. Außerdem möchte ich hervorheben, daß die provokatorische Überlegenheit des Palligens dem Salvarsan gegenüber in zwei Fällen (5 und 15) mit Deutlichkeit nachgewiesen werden konnte.

Bei Abschluß der vorliegenden Arbeit waren bisher 49 Syphilitiker in unserer Klinik provoziert worden (21 gelegentlich früherer Untersuchungen von Grüneberg), davon 20, die zum großen Teil kurz vorher behandelt

worden waren, mit sehr großen Vaccinedosen. Weitaus die meisten der unter der Nachwirkung der Kur stehenden Patienten hatten auf die Provokation nicht angesprochen.

Ich führe diese Fälle noch einmal besonders an, um zu zeigen, daß nicht jeder Syphilitiker provoziert werden kann, und daß der Erfolg von der Güte der Vorbehandlung abhängig ist. Daneben scheint auch noch nach Grüneberg das Alter der Infektion eine Rolle zu spielen, insofern, als bei Spätfällen der Umschwung der WaR. besonders rasch und ausgiebig einzutreten pflegt. Das mag mit der bereits weitgehenden Allergisierung des Organismus zusammenhängen.

Zur Prüfung der Spezifität wurden insgesamt 87 Nichtluiker provoziert, die ich nach der Menge des injizierten Palligens in zwei Gruppen einteilen möchte.

Gruppe 1 wurde eine Palligenmenge bis zu 2 ccm und der Gruppe 2 mehr als 2 ccm (mehrere Fälle bis zu 30 ccm Palligen) injiziert.

Gruppe 1 (niedrige Dosen, meist 0,75 bzw. 2 ccm) umfaßt 63 Patienten, bei denen die Provokation folgendes Ergebnis hatte: Von den Patienten, die nur 0,75 ccm Palligen i. v. erhielten, zeigten 6 Fälle (bei 5 serologischen Untersuchungen) nur einmal einen geringfügigen Ausschlag der WaR. nach dem Positiven (±), während die Hilfsreaktionen, abgesehen von wenigen unbedeutenden Ausschlägen, die als unspezifisch zu werten waren, im allgemeinen negativ blieben. In einem Falle fielen die WaR. und die Hilfsreaktionen deutlicher positiv aus. Es handelte sich hier um eine Gonorrhoe mit Adnexitis. Bei dieser Patientin waren am 3. und am 5. Tage post injektionem die WaR. und sämtliche Hilfsreaktionen negativ. Am 7. Tage:
WaR. ±, M.K.R. +, K.R. ++, M.B.R. ++.
Am 11. Tage:
WaR. +, M.K.R. ±, K.R. +++, M.B.R. +.
Am 14. Tage:
WaR. —, M.K.R. ±, K.R. ++, M.B.R. —.
Am 18. Tage:
WaR. ++, M.K.R. +, K.R. ++, M.B.R. +.
Am 20., 23. und 25. Tage:
WaR. ±, M.K.R. —, KR. +, M.B.R. +.

Bei drei weiteren Untersuchungen war die WaR. negativ, während einige Hilfsreaktionen noch schwach positiv reagierten.

Von den mit 2 ccm Palligen behandelten Fällen zeigten 4 Patienten (bei viermal angestellten serologischen Untersuchungen) einen einmaligen unbedeutenden Ausschlag (WaR. ± und zweimal deutlicher Ausschlag der Hilfsreaktionen), während bei den anderen Patienten die WaR. negativ blieb bei vereinzelten, ganz geringfügigen Ausschlägen der Hilfsreaktionen.

Gruppe 2: Nach Injektion von hohen Palligendosen — oft 25 ccm und mehr — wurden 24 Patienten serologisch kontrolliert, und es ergab sich dabei folgendes Ergebnis: Dreizehnmal fiel die WaR. negativ aus, wobei 5 Fälle einen etwas deutlicheren positiven Ausschlag der Hilfsreaktionen erkennen ließen. Ein Fall sprach deutlicher an (fünfmal WaR. ± bei stärkerem Mitreagieren der Hilfsreaktionen.)

Bei vier Fällen hatte die Verabreichung der hohen Palligendosen einen ausgesprochen positiven Ausschlag der WaR. und der Hilfsreaktionen zur Folge. Nach Absetzen des Palligens gingen diese Fälle in ihren Reaktionen schnell zurück und wurden bald negativ (dreimal war die WaR. ++++ und einmal ++; vgl. die Arbeit von Grüneberg in der Klin. Wschr. 36, 1263, 1936).

Zusammenfassend ist also folgendes zu sagen:

Unter 63 Fällen, die bis zu 2 ccm Palligen injiziert erhielten, reagierte nur ein Fall etwas deutlicher positiv, ohne daß jedoch ein einheitliches und ausgeprägtes positives Gesamtergebnis zustande kam. Die Injektion hoher Palligendosen hatte bei 24 Patienten viermal einen wirklich positiven Ausfall zur Folge, während die übrigen 20 Fälle, wenn auch vereinzelt geringfügige serologische Ausschläge auftraten, als negativ zu bewerten waren.

Ausgeprägte unspezifische Ausschläge wurden also nur nach Verabreichung großer Palligenmengen beobachtet; dabei handelte es sich um Nichtsyphilitiker, bei denen ein tiefgreifender entzündlicher Prozeß anderer Art vorlag, wie es denn auch gelungen ist, durch Verabreichung hoher Dosen von Palligen in Kombination mit einem Gefäßwandlipoid eine künstliche WaR. beim Nichtsyphilitiker hervorzurufen (Klin. Wschr. 1936, 1263). Dagegen bewirkten niedrige, zur Reaktivierung der syphilitischen Blutveränderung aber durchaus genügende Palligendosen (0,75—2,0 ccm) bei 63 Kontrollfällen keine unspezifischen Ausschläge.

Es darf bei der Beurteilung unserer Ergebnisse auch nicht vergessen werden, daß zu den Untersuchungen sehr viele Patienten mit stark beschleunigter Blutsenkung bzw. ausgedehnten entzündlichen Prozessen herangezogen wurden, d. h. also Bedingungen gegeben waren, die eine unspezifische Reaktion an sich schon stark begünstigten. Daß Palligeninjektionen beim Nichtsyphilitiker, namentlich in hohen Dosen, geringfügige Ausschläge der scharfen Flockungsreaktionen zur Folge haben können, ist nicht besonders auffällig und sicher, zum mindesten teilweise, auf ein unspezifisches Übergreifen gegen Spirochaetenlipoid gerichteter Antikörper anzusehen.

Im allgemeinen reagierten von den Hilfsreaktionen die M.K.R. und M.B.R. am meisten deutlicher unspezifisch, während die K.R. am seltensten an unspezifischen Ausschlägen beteiligt war. Daß die P.R., als eine gegen Pallidaspirochaeten gerichtete Reaktion, nach Palligeninjektionen regelmäßig positiv wird, ist selbstverständlich; sie muß daher bei der Beurteilung der serologischen Ergebnisse ausfallen.

Die WaR. wurde mit vier Extrakten, und zwar mit cholesteriniertem Menschenherz-, Rinderherz-, Meerschweinchenherz- und Luesleberextrakt (Fresenius, Frankfurt), angesetzt, wobei Menschenherz- und Rinderherzextrakt am wenigsten unspezifische Ergebnisse lieferten. Weniger spezifisch reagierten Luesleber- und Meerschweinchenherzextrakt. Dazu bemerkt Grüneberg, daß nach Palligenprovokation ein unspezifischer Ausfall bei Verwendung von Luesleberextrakt nicht besonders auffällig sei. Dagegen läge der Grund für die relativ große Neigung des Meerschweinchenherzextraktes zu unspezifischen Ausschlägen vielleicht in Besonderheiten des zur Herstellung der Pallidavaccine verwendeten Kulturverfahrens (Dermat. Wschr. 104, 13, 1937).

Zur Auswertung der serologischen Provokationsergebnisse ist zu sagen, daß der stark positive Ausfall der WaR. und der Hilfsreaktionen zweifellos für eine noch bestehende syphilitische Infektion spricht. Selbst eine nicht vollständig komplett positive WaR. ist bei einheitlich starkem Ausfall der Hilfsreaktionen noch in diesem Sinne auszuwerten, wohingegen eine schwach positive WaR. bei mittelstarken Ausfällen der Flockungsreaktionen nur den Verdacht auf eine Lues hinlenkt. Die positiven Ergebnisse werden in ihrer Bedeutung noch unterstrichen, wenn sie längere Zeit anhalten. Im Zweifelsfalle ist gerade auf dieses Moment entscheidender Wert zu legen. Andererseits sind ausgesprochen negative Ergebnisse noch kein Beweis dafür, daß eine Syphilis nicht bzw. nicht mehr vorliegt. Insbesondere ist mit einem Versagen der Provokation im seronegativen Primärstadium zu rechnen. Jedenfalls gelang es Grüneberg nicht, bei einem Patienten, der anderorts mit Salvarsan anbehandelt worden war, noch im Primärstadium die Diagnose Lues mit Hilfe der Provokation wirklich zu sichern. Die Beendigung der „biologischen Inkubation" scheint für das Gelingen der Vaccine-Provokation die Vorbedingung zu sein.

Zu Provokationszwecken sollte die Gesamtpalligenmenge mindestens 0,75 ccm und höchstens 1,25 ccm Stammpalligen entsprechen. Größere Abweichungen in der Dosierung erscheinen im allgemeinen nicht zweckmäßig. Nachstehendes Schema glauben wir für die Durchführung der Provokationsmethode empfehlen zu können:

am 1. Tag 1 ccm der Verdünnung ¼ (= 0,25 ccm des Stammpalligens),
am 3. Tag dasselbe, und
am 5. Tag 1 ccm der Verdünnung ½ (= 0,5 ccm des Stammpalligens).

Frühestens am 8. Tage Blutuntersuchung, die bei negativen oder zweifelhaften Ergebnissen unbedingt noch ein- bis zweimal im Laufe der nächsten 8 Tage wiederholt werden muß. Der günstigste Zeitpunkt für die serologische Untersuchung scheinen der 10. und der 11. Tag zu sein.

Bei einigen Fällen wurde nach Palligeninjektion etwas stärkere Temperatursteigerung beobachtet, die aber schon am nächsten Tage wieder zurückgegangen war.

Am Schluß der Arbeit möchte ich noch einmal die wesentlichsten Gesichtspunkte herausstellen:

1. Die provokatorische Fähigkeit des Palligens wurde an 28 seronegativen Luesfällen nachgewiesen, wovon 16 Patienten sicher reaktiviert wurden, 5 zeigten ein zweifelhaftes Ergebnis, während 7 Fälle nach der Provokation negativ blieben.

2. An 2 Fällen bot sich Gelegenheit, die provokatorische Überlegenheit des Palligens dem Salvarsan gegenüber festzustellen.

3. Am besten wird mit einer 1 ccm Stammpalligen entsprechenden Gesamtmenge provoziert (zweimal Verdünnung ¼ und einmal Verdünnung ½ innerhalb einer knappen Woche).

4. Bei Verwendung dieser Palligenmenge sind praktisch keine unspezifischen Ergebnisse zu erwarten.

5. Der 10. und 11. Tag nach Beginn der Provokation ist der günstigste Zeitpunkt zur Erfassung des serologischen Effektes.

6. Unspezifische Ausschläge werden weitgehend vermieden, wenn man zur WaR. Menschen- und Rinderherzextrakt verwendet. Luesleber- und Meerschweinchenherzextrakt reagieren leicht unspezifisch.

7. Nur deutlich und einheitlich positive Ausschläge der serologischen Reaktionen sind von Bedeutung, und zwar vor allem dann, wenn sie lange Zeit anhalten, während eine erfolglose Provokation die Ausheilung einer Lues nicht beweist.

8. Unsere Ergebnisse beweisen, daß zur Reaktivierung einer noch bestehenden seronegativen Lues das Palligen mit seinen außerordentlich stark provokatorischen Fähigkeiten allen bisher verwandten Provokationsmitteln überlegen ist, und daß auch seine Anwendung praktisch keine Schwierigkeiten bietet.

---

Auch an dieser Stelle möchte ich Herrn Dozent Dr. med. habil. Grüneberg für die Anregung zu dieser Arbeit und die bereitwillige Unterstützung bei ihrer Durchführung meinen besonderen Dank aussprechen.

## Schrifttum.


Boas u. Kißmeyer, Zbl. 6, 143 (1923).
Boas u. Portmann, Zbl. 25, 40 (1928).
Boas u. Portmann, Arch. f. Dermat. 156, 308, 1928.
Conradi u. Sklarek, Dtsch. Med. Wschr. 1920, 592.
Dufour, Henri, Widiez et Castéran, Zbl. 21, 745 (1927).
Ehrlich, Münch. Med. Wschr. 2, 2160, 1910.
Ehrlich, Münch. Med. Wschr. 2, 2184, 1911.
Fraenkel u. Grouven, Münch. Med. Wschr. 2, 1771, 1910.
Grüneberg, Klin. Wschr. 1936, 1263.
Grüneberg, Dermat. Wschr. 104, 13, 1937.
Grüneberg, Vortrag auf dem IX. Internat. Dermatol. Kongreß in Budapest, 13.—21. Sept. 1935.
Gurari, Münch. Med. Wschr. 2, 1287, 1913.
Gennerich, Berl. Klin. Wschr. 38, 1735, 1910.
Gennerich, Berl. Klin. Wschr. 46, 2089, 1910.
Gennerich, Berl. Klin. Wschr. 40, 1787, 1911.
Gennerich, Med. Klin. 2, 1614, 1910.
Gennerich, Münch. Med. Wschr. 2, 2263, 1911.
Guszmann, Dermat. Wschr. 73, 1172, 1921.
Hilgermann, Dermat. Wschr. 102, 151, 1936.
Iversen, Münch. Med. Wschr. 2, 1723, 1910.
Kall, Münch. Med. Wschr. 1, 803, 1913.
Krefting, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 15, 89 (1925).
Krefting, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 19, 687 (1926).
Kaplun, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 19, 686 (1926).
Kilduffe, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 2, 195 (1921).
Martin, Dermat. Ztschr. 49, 425, 1927.
Milian, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 16, 593 (1925).
Milian, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 19, 687 (1926).
Milian, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 21, 746 (1927).
Milian, Arch. f. Dermat. 110, 530, 1911.
Much u. Schmidt, Dtsch. med. Wschr. 1, 552, 1921.
Moldmayr, Arch. f. Dermat. 146, 513, 1924.
Mras, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 16, 816 (1925).
Ohashi, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 49, 698 (1935).
Ohashi, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 50, 165 (1935).
Pollitzer u. Spiegel, Dermat. Wschr. 73, 1137, 1921.
Pinard, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 21, 745 (1927).
Planner, Handbuch d. Haut- u. Geschlechtskr. Bd. XV./2, S. 504, S. 449.
Poehlmann, Die Wassermannsche Reaktion in ihrer Bedeutung für die spezielle Pathologie u. Therapie d. Syphilis. S. 132. München, Rudolph Müller u. Steinicke, 1931.
Rebaudi u. Sivori, Dermat. Wschr. 75, 697, 1922.
Radnai, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 11, 148 (1924).
Riser, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 19, 683 (1926).
Silberstein, Arch. f. Dermat. 132, 227, 1921.
Strickler, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 9, 230, 1924.
Spremolla, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 13, 283 (1924).
Spiethoff, Dermat. Ztschr. 47, 43, 1926.
Uddgren, Berl. Klin. Wschr. 1, 354, 1918.
Voisin, Arch. f. Dermat. 115, 455, 1913.
Videla, Ref. Zbl. f. Hautkrkh. 19, 687 (1926).

## Lebenslauf.

Am 28. Oktober 1909 wurde ich, Herbert Burggraf, als Sohn des Reichsbahnbeamten Max Burggraf und seiner Ehefrau Ida, geborene Franke, zu Esperstedt, Mansfelder Seekreis, geboren. Ich besuchte 9 Jahre die Oberrealschule zu Eisleben und bestand dort 1929 die Reifeprüfung.

Ich studierte an den Universitäten Halle, Greifswald, Heidelberg und Hamburg. 1932 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Greifswald und am 25. Juni 1935 das ärztliche Staatsexamen in Hamburg. Während des Medizinalpraktikantenjahres war ich in Halle an der Universitäts-Hautklinik und an der Medizinischen Universitätsklinik beschäftigt.

Die Approbation wurde mir am 1. VII. 1936 erteilt. Seit dieser Zeit bin ich als Volontärassistent an der Universitäts-Hautklinik in Halle tätig.